

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THESE

N°

162

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

VU-NGOC-CAN

Né le 14 Janvier 1935, à HANOI (Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

QUELQUES CONSIDÉRATIONS
SUR LES POSITIONS THERAPEUTIQUES
ACTUELLES DES CIRRHOSSES DU FOIE

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne

PARIS - VI

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1964

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VU-NGOC-CAN

Né le 14 janvier 1935 à HANOÏ (Viet-Nam)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR LES
POSITIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES
DES CIRRHOSSES DU FOIE

-:-

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
urgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCE-AGREGÉS

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	(pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports }	PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M) CIVATTE (J) DUPERRAT (B) LEDoux-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H) BASTIN (R) DUPONT (V)
Dermato-Syphiligraphie	{
Electro-Radiologie	{
Hématologie	{
Histologie	{
Hydrologie	{
Hygiène	{
Maladies infectieuses	{

MM.

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.)
Parasitologie	(FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Pathologie chirurgicale	

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) (THOMERET (G) SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) Pathologie expérimentale... (HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) Pathologie médicale ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R) (LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) (MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	

MM.

Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F) m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.CL)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo-ptisiologie	(KREIS (B)
	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie

MM.

DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P)
	(AMELINE (A)pr.s.ch.
	(VERNE (J.M)
Clinique médicale	(PERRAULT (M)
	(RAMBERT (P)
	(THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J)
	(MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P)
	(OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE (BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	) M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	(Mmes CONDET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	(Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	(QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Frère et Soeurs

A mon Maître,

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de Clinique thérapeutique
médicale à la Faculté de Médecine de
Paris

Membre de l'Académie Nationale de
Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Qu'il trouve ici
l'expression de ma
respectueuse admiration

A mes Maîtres :

Monsieur le Docteur REVEL-MOREAU

Monsieur le Docteur A. ADNOT

Avec l'expression de ma
profonde reconnaissance

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR LES
POSITIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES
DES CIRRHOSSES DU FOIE

-:-:-:-:-

INTRODUCTION

--:

Au cours de ces vingt dernières années nos connaissances médicales ont évolué, certaines de nos conceptions concernant les cirrhoses du foie se sont transformées. Les progrès réalisés ne sont pas du domaine clinique où rien n'a été modifié aux différentes manifestations symptomatiques connues et décrites depuis longtemps. C'est surtout dans le domaine physiopathologique et sur le plan thérapeutique que les progrès ont été importants. Un matériel perfectionné, une technique précise, parfois audacieuse, ont contribué à l'étude de l'étiopathogénie, de la physiopathologie des cirrhoses humaines ; l'apparition de produits nouveaux et hautement efficaces comme les antibiotiques, les corticoïdes, les diurétiques, exige une position thérapeutique nuancée et compétente.

Le traitement apparaîtra donc variable : il sera dicté par l'évolution de la cirrhose, les réponses du laboratoire.

- Pour bien comprendre ces positions, il nous semble nécessaire de résumer auparavant en quelques lignes l'histopathogénie et la physiopathologie du syndrome cirrhotique.

- Nous étudions ensuite le rôle du facteur nutritionnel dans l'étiopathogénie des

cirrhoses et ses conséquences : l'importance de la thérapeutique diététique.

- La physiopathologie consécutive à l'existence d'un syndrome cirrhotique nous conduit aussitôt à l'établissement d'une thérapeutique symptomatique enrichie récemment par l'introduction de médicaments nouveaux.

- Enfin, à chaque complication grave, hémorragie digestive, et au stade presque terminal, le coma hépatique, correspond une attitude thérapeutique appropriée.

CHAPITRE I

-:-

CONCEPTIONS ACTUELLES SUR LA CONSTITUTION ET L'EVOLUTION DU SYNDROME CIRRHOTIQUE

-:-

I - Histogenèse

Les ponctions-biopsies hépatiques répétées ont permis de mieux connaître l'histogenèse des cirrhoses du foie. En se basant sur la cirrhose alcoolique, on peut schématiquement décrire trois stades dans la constitution d'une cirrhose :

- le premier est celui des lésions parenchymateuses : il répond à ce que Guy ALBOT et coll. décrivent sous le nom d'hépatite subaiguë non cirrhogène. Il n'y a pas de signe clinique de cirrhose, ni anatomiquement de sclérose.
- Les premières manifestations cliniques - hépatomégalie, splénomégalie, troubles fonctionnels - autorisent à poser le diagnostic de cirrhose, correspondant à l'installation d'une fibrose portale : c'est l'hépatite cirrhogène de G. ALBOT.
- Le dernier stade est celui de cirrhose confirmée, caractérisée par un envahissement de la sclérose entraînant un bouleversement architectural.

PREMIER STADE

La stéatose est l'anomalie fondamentale, elle est d'importance variable. L'étude cytologique des cellules stéatosiques montre dans leur croissant protoplasmique restant - refoulé par les lipides - la présence de mitochondries encore intactes et même une charge glycogénique importante. C'est le substratum anatomique de l'hépatite alcoolique stéatosique subaiguë de G. ALBOT.

Lorsque la stéatose est peu intense, on peut voir des lésions dégénératives qui consistent en une clarification cellulaire étendue : le protoplasme dépourvu de ribonucléine est clair, aspect qui n'a rien à voir avec une surcharge graisseuse ; les mitochondries sont altérées. On trouve à côté, de petites cellules plus foncées, à gros noyau, qui sont des cellules de régénération. Ces deux derniers éléments répondent à l'hépatite alcoolique cytolytique subaiguë de G. ALBOT.

Certaines cellules se gonflent prenant l'aspect "ballonisé".

Il n'y a pas de réaction mésenchymateuse.

Signification

La stéatose se retrouve habituellement dans la cirrhose éthylique. Le mécanisme de sa formation reste encore hypothétique. Mais un fait est certain : cette stéatose ne joue aucun rôle direct dans la constitution d'une cirrhose. Elle peut disparaître avec l'arrêt de l'intoxication éthylique et la cirrhose se développer ultérieurement. G. ALBOT a montré en effet qu'elle masque

souvent une hépatite cytolitique sous-jacente qui persiste malgré le traitement.

Ainsi la suppression de la stéatose n'arrête pas le processus cirrhogène. La présence des lésions cellulaires dégénératives explique ce fait. La dissémination de l'hépatite cytolitique a pour conséquence la diffusion des lésions ultérieures.

DEUXIEME STADE

La stéatose cellulaire persiste ou non ; de nouvelles lésions sont venues s'ajouter aux précédentes : elles sont formées de cellules foncées "en état de dégénérescence homogène atrophique", parfois disposées en bandes, accompagnées au niveau des espaces porte par une fibrose jeune avec infiltrats de cellules inflammatoires.

L'architecture n'est pas modifiée, mais la sclérose portale et périportale en étoile est installée ; parfois elle entoure déjà le lobule :

- l'existence d'une infiltration stéatosique à côté de ces lésions caractérise l'hépatite cirrhogène stéatosique de G. ALBOT.
- l'absence de stéatose, l'hépatite cirrhogène cytolitique.

Signification

La dégénérescence homogène atrophique ou nécrose acidophile dépend de plusieurs facteurs : carence protidique, infection, intoxication surajoutée, phénomènes circulatoires. La réaction inflammatoire est fonction du processus lésionnel. Ainsi la dégé-

nérescence cellulaire constitue la base essentielle de la formation d'une cirrhose, avec la réaction inflammatoire associée. Les histiocytes résorbent les débris cellulaires, certains se transforment en fibroblastes intermédiaires de la fibrose.

La dissémination des lésions dégénératives explique la fragmentation du lobule par la sclérose, entraînant parallèlement une destruction de la charpente réticulée ; ce qui explique la réaction nodulaire hyperplasique anarchique.

TROISIEME STADE

On arrive au stade de cirrhose confirmée. L'architecture est bouleversée.

La sclérose s'étend à l'intérieur des lobules, ceux-ci sont fragmentés en nodules ; certains dégènèrent, d'autres s'hypertrophient ; leur développement est excentrique ; par leur forme arrondie, ils conditionnent l'aspect annulaire de la cirrhose.

Les septa fibreux s'épaississent et contiennent des shunts artério-veineux et porto-sushépatiques. Les perturbations de l'irrigation hépatique amènent une extension de la dégénérescence cellulaire remplacée par de la sclérose, aboutissant progressivement à l'atrophie du foie.

En résumé, des lésions cellulaires étendues induisent le processus cirrhotique. De la sclérose péri-portale du début on est parvenu à la cirrhose septale diffuse avec ses deux modalités :

- modification architecturale

- évolution autonome vers l'aggravation des lésions, ce faisant, de l'hypertrophie vers l'atrophie. Cette histopathologie revêt un intérêt diagnostique indéniable. L'éthylisme avec lésions hépatiques mais sans cirrhose est fréquent. Le degré de l'atteinte fonctionnelle peut être apprécié par l'importance des lésions dégénératives cellulaires. La stéatose n'a aucun retentissement fonctionnel. Le stade évolutif peut être précisé par l'abondance du tissu fibreux. L'évolutivité est appréciée sur la disposition anarchique des cellules contenues dans les nodules, l'importance de l'activité de régénération, les infiltrats inflammatoires, le caractère extensif des fibres collagènes. La stabilisation est affirmée sur l'absence de ces signes.

Les grands syndromes cliniques sont, pour certains, mieux compris. L'ictère clinique correspond à la présence de pigments biliaires sans apporter de lumière sur sa physiopathologie. Le coma hépatique ne répond à aucune lésion hépatique spécifique. L'hypertension portale semble être due à la compression des veines sus-hépatiques par des nodules, car les espaces porte sont protégés par un abondant tissu fibreux.

II - Physiopathogénie

Parallèlement à ce processus cellulaire intra-hépatique il faut noter que la cirrhose constituée évolue comme une maladie autonome, avec ses symptômes propres que l'on peut réunir en un certain nombre de grands syndromes.

Quelle que soit la cause, quels que soient

les facteurs intermédiaires, les mécanismes pathogéniques, cette évolution est toujours la même et ces syndromes apparaissent de façon plus ou moins nette, isolée ou non. Ils sont communs à toutes les cirrheses.

A - Le syndrome oedémato-ascitique

a) Les faits

Il existe une augmentation de volume des liquides extracellulaires qui porte sur le compartiment interstitiel. Les modifications du compartiment plasmatique sont difficiles à apprécier : le volume augmenté ou normal malgré l'hypoalbuminémie. La tonicité osmotique du plasma dépend de la natrémie. Celle-ci est souvent diminuée dans les cirrheses avec épanchement ; il existe une hypotension plasmatique.

La composition des liquides intracellulaires est encore mal connue.

A l'échelon rénal, on note une oligurie avec diminution de l'élimination chlorée et sodée.

b) Mécanisme physiopathologique

Un certain nombre de facteurs ont été invoqués, tour à tour prônés, puis décriés :

- l'hypertension portale agit en provoquant une hypertension veineuse au niveau de l'anse capillaire mésentérique. Enfin l'existence d'anastomoses portorénales a pour conséquence une élévation de la pression veineuse rénale qui entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire. En fait, l'hypertension portale n'agit pas isolément. Chez l'ani-

mal, l'obstruction de la veine porte ne peut déterminer d'ascite ; la diminution du taux des protides est nécessaire pour qu'elle se forme. En clinique l'ascite apparaît souvent au décours d'une hémorragie, et disparaît alors que les conditions mécaniques restent inchangées.

- L'hypoprotéïnémie est fréquente au cours des cirrhoses et porte sur l'albumine qui joue un rôle important dans le maintien de la pression colloïdo-plasmatisque. Il existe des oedèmes au cours des hypoprotéïnémies de carence. Mais dans les cirrhoses il persiste encore un certain nombre de discordances ; la disparition des oedèmes ne va pas toujours de pair avec l'augmentation de la sérinémie.

- On a invoqué une augmentation de la perméabilité capillaire qui trouve son fondement dans le taux élevé de protéines dans les épanchements.

Il existe aussi une oligurie et une diminution de la natriurèse. Chez les cirrhotiques la filtration glomérulaire est diminuée. Surtout la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium est accrue. On a incriminé divers mécanismes : facteur mécanique par le biais des anastomoses porto-rénales déjà citées. L'insuffisance hépatique de la cirrhose aurait pour corollaire une destruction insuffisante d'hormones : le facteur post-hypophysaire antidiurétique a été mis en cause, mais cette hormone augmente la natriurèse et son taux a été trouvé élevé dans d'autres syndromes oedémateux dépourvus d'insuffisance hépatique. Les oestrogènes sont capables de favoriser une rétention hydrosaline ; mais les cirrhose hydropigènes

surviennent aussi bien avant qu'après la ménopause, chez l'homme comme chez la femme et s'accompagnent souvent d'insuffisance endocrinienne. Restent les hormones de la cortico-surrénale. Les glucocorticoïdes élèvent la réabsorption tubulaire du sodium mais sont diurétiques. L'aldostérone sans action diurétique accroît la réabsorption du sodium ; or l'hyper-aldostéronémie n'est pas particulière au syndrome oedémato-ascitique des cirrhoses. Le rôle des hormones dans les perturbations rénales est possible mais n'apparaît pas déterminant.

En conclusion, les troubles sont intriqués. Aucun ne prédomine : les perturbations de l'équilibre des liquides extra-cellulaires entraînent une modification de la fonction rénale. Le facteur déclenchant reste imprécis : est-ce un accroissement de la perméabilité capillaire, entraînant une fuite hydrique, sodée et protidique vers les espaces interstitiels, d'où la réponse du rein et la sécrétion d'hormones ? Pour d'autres, le trouble primitif serait rénal.

B - Le syndrome hémorragique

Il peut revêtir deux aspects :

- hémorragies cutanéomuqueuses diffuses de sombre pronostic ;
- hémorragies digestives isolées pouvant compliquer n'importe quel type de cirrhose ; elles sont rares au cours des hémochromatoses et fréquentes dans les formes hypertrophiques.

Mécanismes physiopathologiques

- a) L'hypertension portale agit en tant que

facteur mécanique, en élevant la pression veineuse.

b) La thrombocytopénie des cirrheses hyper-splénomégamiques, la fragilité capillaire fréquente perturbent le premier temps de l'hémostase.

c) Dans certaines formes étiologiques la rétention biliaire provoque une carence d'absorption de la vitamine K. Le test de Koller, injection parentérale de cette vitamine, permet de suppléer ce défaut d'absorption et d'éliminer une carence d'utilisation.

d) L'insuffisance hépato-cellulaire entraîne un déficit en fibrinogène et en complexe prothrombique. Pour perturber la coagulation, il faut un taux bas de fibrine voisin de un gramme par litre, ce qui est inhabituel dans les cirrheses ; par contre les éléments du complexe prothrombique sont diminués : proconvertine et prothrombine, proaccélélerine en dernier, ce qui constitue un élément de mauvais pronostic. Il faut néanmoins un déficit important de ces facteurs pour modifier la coagulation de façon appréciable. Là encore il faut insister sur l'association de ces différents facteurs, notamment de ceux qui jouent sur le temps plaquettaire de l'hémostase. Enfin l'hypertension portale n'est pas seule à l'origine du saignement ; certains auteurs insistent sur l'importance des lésions oesophagogastriques, des perturbations vasomotrices dans leur déclenchement, l'insuffisance des facteurs de l'hémostase venant s'y ajouter. Il faut enfin noter que le plasma des cirrhotiques a une activité fibrino-

lytique accrue.

C - L'ictère

Il est bien entendu qu'il n'est pas question ici d'envisager l'ictère qui a accompagné l'affection causale, qu'elle soit de nature infectieuse, toxique, mécanique et qui peut persister lorsque la cirrhose est constituée. Nous nous bornerons à n'envisager que le mécanisme des ictères survenant au cours des cirrhoses et qui leur sont imputables. Ils accompagnent les poussées évolutives.

Le remaniement architectural provoque des nécroses cellulaires parfois étendues; il lèse également les canalicules biliaires. Enfin, on a beaucoup discuté du rôle des infections surajoutées ; on a parlé de "virus de rencontre" il ne semble pas être particulièrement en cause. Le rôle des infections intercurrentes ne doit pas être sous-estimé. La fièvre et l'hyperleucocytose sont fréquentes lors des poussées. La ponction-biopsie montre que les lésions dégénératives sont discrètes à l'inverse de ce qui est observé dans les hépatites virales ; tandis que se développe une importante réaction de tissu conjonctif jeune.

L'hémolyse est fréquente au cours des cirrhoses, bien que modérée, pouvant rendre compte dans une certaine mesure des anémies inexpliquées.

D - Le syndrome neurologique

Il est caractérisé par la survenue d'un coma calme entrecoupé de périodes d'agita-

tion. Il est précédé d'une période prodromique marquée par des troubles de la conscience et du comportement. Ce coma peut être terminal au cours des cirrhoses, témoin de la déchéance hépatique sévère. Mais on insiste sur l'existence de formes transitoires qui doit faire tempérer l'optimisme souvent observé à l'égard de certains traitements. Elles compliquent des cirrhoses dont les anastomoses portocave sont très développées ou qui ont subi une dérivation chirurgicale. Leur mérite est d'avoir souligné le rôle de certaines causes déclenchantes, celles-ci peuvent être infectieuses ou médicamenteuses : barbituriques, morphine, diamox, diurlix, etc... Un régime riche en protides peut déclencher de tels troubles nerveux. L'hémorragie joue par un mécanisme identique, étant l'équivalent d'un apport protidique important. On avait déjà remarqué que l'administration de chlorure d'ammonium, chez des cirrhotiques pouvait déclencher un coma. Ceci nous permet d'envisager la pathogénie. L'ammoniac provenant des acides aminés est transformé en urée dans le foie et en glutarine dans le tissu nerveux. Une destruction importante du parenchyme hépatique ou son court-circuitage par une circulation portocave développée ont pour conséquence une épuration insuffisante et une élévation de l'ammoniémie.

Allure évolutive générale des cirrhoses

On distingue deux périodes :

a) A la période de début, le diagnostic clinique et biologique de cirrhose est impossible. Seules les données anatomiques pourront trancher entre lésions hépatiques

précirrhotiques ou déjà cirrhose constituée mais bien compensée. A ce stade, l'étiologie a toute chance d'être saisie et le traitement permet de stabiliser les lésions.

b) La cirrhose confirmée cliniquement se manifeste par un des grands syndromes décrits ci-dessus. On dit que la cirrhose est décompensée. Cette première poussée a pu s'installer progressivement ou être déclenchée par une infection, une intoxication. L'évolution de la cirrhose est marquée par la répétition des poussées. Celles-ci sont de durée variable, parfois peu importantes, d'autres fois graves, résistant à la thérapeutique ; elles sont caractérisées par l'aggravation des signes antérieurs ou l'apparition de signes nouveaux cliniques ou biologiques. Elles répondent toujours à une accentuation des signes anatomiques. Elles sont entrecoupées de périodes de stabilisation et non de régression. Le traitement aura pour but de juguler les poussées, de retarder leur survenue, de stabiliser l'évolution anatomique.

Mais dans des délais qui varient, la répétition des poussées aboutit à la déchéance hépatique et au coma terminal. Souvent une complication brutale, une hémorragie, interrompent inéluctablement cette évolution.

Ainsi les cirrhoses entraînent des perturbations cliniques, biologiques et anatomiques nombreuses et variées. Ces généralités étaient nécessaires avant d'entamer l'étude clinique des cirrhoses, et pour mieux comprendre leur thérapeutique.

CHAPITRE II

-:-

LA THERAPEUTIQUE DIETETIQUE

-:-

I - Elle découle de l'importance capitale du facteur nutritionnel dans l'étiopathogénie des cirrheses.

En effet l'importance capitale du rôle joué par les facteurs nutritionnels dans le déterminisme des cirrheses de foie est désormais bien connu. Cette notion primordiale s'appuie à la fois sur des données cliniques et sur des données expérimentales : elle est enfin riche de conséquences thérapeutiques.

Les données expérimentales ont été les premières en date. C'est essentiellement aux travaux des chercheurs anglo-saxons que nous devons leur connaissance, notamment à ceux de BEST et de ses collaborateurs, d'HINSWORTH et GLYNN, etc... Ces auteurs ont démontré le pouvoir cirrhogène expérimental chez l'animal des régimes déséquilibrés et notamment carencés en protéines.

Deux types de lésions initiales de la cellule hépatique peuvent être produits par ces régimes carencés en protéines ; d'une part, des lésions de stéatose, électivement réalisées par les carences en "facteurs lipotropes" dont les plus importants sont

ceux qui, comme la choline, comportent le groupement CH_3 ; d'autre part, les lésions de nécrose cellulaire réalisées en particulier par les carences en groupements SH contenus par exemple dans la méthionine. De toute façon, tout régime carencé de ce type, quand il est maintenu suffisamment longtemps, aboutit à la production d'une cirrhose hépatique chez l'animal d'expérience. De plus, le pouvoir cirrhogène des régimes carencés en protéines peut être renforcé par l'association de déficits vitaminiques, notamment en vitamines du groupe B ou par une surcharge lipidique.

Il existe donc des cirrhoses expérimentales d'origine purement diététique. De plus, on a mis en évidence le rôle essentiel du régime alimentaire donné aux animaux d'expérience dans le déroulement des lésions hépatiques obtenues par d'autres procédés (intoxications, ligatures, etc...). Au cours de toutes les expériences d'agressions hépatiques, quelle que soit leur nature, l'institution d'un régime alimentaire convenablement équilibré et suffisamment riche en protéines a, en effet, un rôle protecteur vis-à-vis du parenchyme hépatique, en limitant la sévérité et l'extension des lésions ; inversement, un régime déséquilibré et notamment carencé en protéines a un effet aggravant sur les lésions hépatiques expérimentales de toutes origines.

C'est par comparaison avec les découvertes expérimentales que l'on a mis en évidence l'origine "nutritionnelle" d'un certain nombre de cirrhoses humaines. Les plus caractéristiques d'entre elles sont les cirrhoses tropicales, observées dans des régions où les populations sont soumises à des régi-

mes alimentaires insuffisants et notamment carencés en protéines. Aux lésions hépatiques de stéatose ou de cirrhose s'associent du reste souvent d'autres manifestations carentielles ; l'exemple le plus typique de ces affections pluri-carentielles est le "kwarshiorkor" des enfants africains.

Mais si l'origine carentielle est évidente dans ces cirrhoses tropicales qui surviennent en l'absence de tout facteur infectieux ou toxique patent, le rôle d'un déséquilibre nutritionnel n'en paraît pas moins certain dans nombre de cirrhoses d'origines apparemment bien différentes. C'est ainsi qu'il est désormais communément admis que les troubles nutritionnels jouent un rôle essentiel dans le déterminisme des cirrhoses alcooliques. Du reste, la recherche systématique de manifestations carentielles et les enquêtes approfondies des habitudes alimentaires permettent de constater l'existence de troubles nutritionnels dans 73 p.cent des cirrhoses de type Laënnec (SPELLBERG).

La mise en évidence du rôle primordial joué par les phénomènes nutritionnels dans les cirrhoses, aussi bien expérimentales qu'humaines, a des conséquences thérapeutiques considérables. Les mesures diététiques constituent désormais l'une des bases du traitement des cirrhoses du foie.

On peut conclure des observations tant cliniques qu'expérimentales que les régimes cirrhogènes sont caractérisés non seulement par une insuffisance globale d'apport calorique, mais aussi et surtout par une carence relative en protéines et spécialement

en protéines d'origine animale (fournisseurs principaux de facteurs lipotropes et anti-nécrosants) parfois intervient en outre une surcharge en lipides.

Destinés à corriger ces déséquilibres, les régimes alimentaires classiquement conseillés aux cirrhotiques, depuis ces 20 dernières années, étaient donc des régimes à la fois hypercaloriques, hyperprotidiques et hypolipidiques. Le plus connu des régimes de ce type est le régime de Patek. De tels régimes hyperprotidiques et hypercaloriques ont sans nul doute contribué dans une large mesure aux progrès thérapeutiques actuels des cirrhoses. On tend cependant, à l'heure actuelle, à revenir un peu sur certains caractères excessifs de ces régimes qui ne sont pas dénués d'inconvénients et même de dangers.

Un de ces inconvénients majeurs de ces régimes hypercaloriques est la difficulté de leur mise en application du fait de l'anorexie habituelle des cirrhotiques ; il est souvent pratiquement impossible de faire absorber au malade la totalité de la ration alimentaire prévue. D'ailleurs, si les effets nocifs d'un régime insuffisant et carencé en protides sont certains, il n'en est pas prouvé pour autant qu'une surcharge protidique soit nécessaire pour combattre ultérieurement ces effets, il est certes nécessaire d'apporter aux cirrhotiques une ration alimentaire suffisante et un apport calorique convenable pour empêcher l'apparition ou l'aggravation des conséquences d'un déséquilibre nutritionnel, mais il n'est sans doute pas indispensable pour autant d'instituer un régime franche-

ment hypercalorique et hyperprotidique. De même, les méfaits d'un apport lipidique excessif ne sont probablement appréciables qu'en association avec une carence en protéines. Par ailleurs, l'utilisation d'une quantité raisonnable de lipides n'est sans doute pas dénuée d'intérêt en raison de la haute valeur calorique des lipides sous un faible volume.

Enfin les régimes hyperprotidiques qui ne sont sans doute pas indispensables ont été parfois accusés d'être à l'origine d'accidents. Une charge protidique trop brutale et trop intense paraît ainsi pouvoir entraîner des hémorragies digestives. Surtout un apport protidique excessif peut favoriser l'installation d'un coma hépatique chez les sujets porteurs d'une insuffisance hépatique sévère, dont le foie ne peut plus assurer un catabolisme azoté convenable.

II - En pratique, il faut retenir la nécessité d'un apport protidique et d'une ration calorique importante, mais sans exagérer la surcharge protidique ou la restriction lipidique. L'essentiel est d'assurer aux cirrhotiques une ration alimentaire suffisante et correctement équilibrée. Les caractéristiques du régime doivent du reste être modifiées en fonction de l'état du malade et du stade évolutif de la cirrhose.

a) En période de cirrhose compensée, c'est-à-dire chez un malade en bon état général, sans ascite et sans oedèmes, sans insuffisance hépato-cellulaire notable ce régime doit correspondre à un certain nombre de principes.

1°- Le régime doit être largement hyperprotéique, apportant de 140 à 300 g de protéines par jour. Un tel régime permet de corriger la carence protidique si fréquente chez ces malades (J. TREMOLIERES et coll., Presse Médicale, 30 décembre 1954) ;

- il apporte des substances lipotropes ;
- il stimule l'appétit ;
- il permet d'élever le taux calorique tout en conservant une bonne digestibilité.

2°- Le régime doit être strictement désodé (pendant les périodes de pleine évolution).

Le taux de Na^+ apporté quotidiennement par l'alimentation doit être inférieur à 400 mg par jour. Un tel régime permet dans bien des cas de contrôler la fonction de l'ascite et des oedèmes. Dans les formes particulièrement sévères où la rétention de Na^+ est quasi absolue, l'élimination de Na^+ étant inférieure à 40 mg par jour, il permet d'éviter la ponction sinon la reculer et réduire sa fréquence.

3°- Le régime doit être relativement pauvre en lipides.

Le classique régime de PATEK, pour être hypercalorique, était très riche en lipides. En fait, un tel régime est difficilement accepté par les malades. Un taux de 70 g de lipides par jour est acceptable. Cette quantité de lipides permet d'augmenter la ration protéique quotidienne. Il permet d'éviter de saturer trop rapidement l'appétit.

4°- Le régime doit être hypercalorique, apportant 3.000 calories et plus par jour.

5°- Une eau non sodique peut être donnée librement.

PRATIQUE DU REGIME

La réalisation d'un tel régime est difficile ; en effet, il faut fournir un apport calorique et protéique important chez un malade généralement anorexique et qui présente souvent un dégoût marqué pour les viandes.

D'autre part, il faut remédier à la faiblesse d'un régime strictement désodé en variant et en aromatisant le plus possible les mets. Chez certains malades complètement anorexiques, une alimentation purement liquide, riche en protéines, est à essayer au début ; éventuellement on donnera même une alimentation par sonde. De toutes manières, on a intérêt à préciser par un interrogatoire très soigneux les habitudes alimentaires, et les goûts du malade, de façon à commencer par les taux auxquels il était habitué et à ne les élever que progressivement en surveillant minutieusement les réactions du malade.

1°- Caractéristiques

a) Régime très riche en protéines :
2 à 4 g par kg de poids, soit 150 à 300 g de protéines ;

b) Régime pauvre en sodium, inférieur à 400 mg par jour ;

c) Régime riche en calories, au moins

3.000 calories.

d) Régime relativement pauvre en lipides, aux environs de 70 g de lipides.

2°- Règles du régime

a) La cuisine doit être faite sans sel; ne pas resaler à table.

b) Aliments prohibés :

Les aliments préparés avec du sel et vendus dans le commerce :

- les potages,
- les viandes fumées,
- les viandes resalées,
- la charcuterie, y compris le jambon
- les conserves, sauf celles de fruits et confitures,
- les saumures,
- le pain ordinaire, les biscottes ordinaires,
- la pâtisserie,
- les gâteaux secs,
- le beurre salé,
- les condiments : moutarde, olives, cornichons
- les eaux minérales, sauf Evian et Vittel.

Les aliments naturellement riches en sodium : mg pour 100 g

- les abats, sauf le foie (2 fois par semaine au maximum)
- les crustacés, 200 à 300,
- les légumes naturellement riches en sodium :
épinards 60, choucroute 650, céleri 100, cresson, pissenlit 76, betterave, carottes anciennes,
- le fromage, y compris yaourt et petit suisse,

- la crème fraîche,
- le blanc d'oeuf (ne pas dépasser 1 par jour),
- le chocolat, les fruits secs,
- le lait (on peut employer du lait déchloruré, à condition de ne pas dépasser 1 boîte par jour).

3°- Conseils culinaires

Garder les minéraux des aliments permis.
Les aliments seront servis rôtis, grillés ou cuits à l'étouffée ; le jus de viande est autorisé.

Employer certains amino-acides ou certains hydrolysats de levure qui ont une forte sapidité.

Employer les épices et les aromates avec le maximum d'art, exemple : ciboulette dans le beurre.

Utiliser les saveurs acidulées, surtout le jus de citron.

Ne pas abuser des sels de potassium dont la surcharge peut être dangereuse dans un régime pauvre en sodium.

Se méfier que les sels de remplacement ne contiennent réellement pas de sodium.

La caséine désodée peut être remplacée par du caillé de lait : 100 g de caillé obtenu en partant d'un litre de lait écrémé = 30 g de caséine désodée.

Toute préparation au caillé se fera à l'aide d'un mixer. Exemple : croquettes de pommes de terre : broyer au mixer jaune

d'oeuf, bouillon et caillé, on obtient une pâte lisse. Passer les pommes de terre à la moulinette, mélanger le tout, rouler dans la farine et faire dorer.

La caséine désodée en poudre se dilue avec un fouet à main. On obtient la même consistance en hydratant quatre fois plus.

- Purée au caillé :

pommes de terre	100 g
caillé	100
jaune d'oeuf	1
bouillon sans sel	50
huile	10

- Purée faite avec de la caséine désodée en poudre :

pommes de terre	125
caséine	30
jaune d'oeuf	1
bouillon sans sel	200
huile	10

RATION TYPE POUR UNE JOURNEE
(plein régime)

	Poids en g	Calo- ries	Pro- téines en g	Lipi- des en g	Sodium en mg
Viande	350	450	73,5	17	214
Caséine désodée pour la cuisine	90	290	72	0	36
Lait désodé	200	150	13,8	1	76
3 jaunes d'oeuf	45	165	7,2	15	11,7
12 biscottes sans sel	126	504	13,82	7,6	7,6
Pommes de terre, nouilles, riz	150	126	2,1	1,2	5,2
Légumes verts, chou-fleur, tomates	200	36	2,5	0,6	18
Fruits	500	195	4	1	1,5
Sucre	120	480	-	-	-
Confiture	75	195	-	-	5,25
Farine	50	175	5,25	0,5	0,5
Beurre sans sel	10	90	0,1	8,2	1
Huile	20	180	-	20	-
1 blanc d'oeuf		18	4	-	-
		3054	197,77	72,1	376,75

Pour arriver à ce régime progressivement un certain nombre d'auteurs ont proposé d'agir progressivement.

b) En période de poussée évolutive, le régime alimentaire doit en plus répondre à quelques autres exigences. Ainsi l'existence d'ascite ou d'oedèmes impose un régime strictement désodé ; par ailleurs, la constatation de stigmates biologiques d'insuffisance hépatique sévère doit inciter à éviter une surcharge protidique trop importante qui pourrait favoriser l'installation d'un coma hépatique. En outre, l'existence de troubles digestifs, et notamment d'une anorexie souvent importante, peut gêner la mise en oeuvre des mesures diététiques théoriquement idéales, on est donc souvent amené à ne réaliser le régime standard que de façon très progressive et parfois même à recourir à l'administration per os ou par voie parentérale de préparations pharmaceutiques spéciales destinées à compenser l'insuffisance de l'alimentation. En pratique le régime sans sodium est ici nécessaire : on éliminera le pain ordinaire, les gâteaux secs, le lait, le beurre ordinaire, les laitages autres que le lait caillé bien lavé, sucré et aromatisé, tous les fromages, la margarine et les produits similaires ; les viandes salées et la charcuterie ; les poissons de mer, les crustacés et coquillages ; les pâtisseries non faites à la maison ; les bonbons, sucreries et confiseries non préparés à la maison ; les olives, cornichons, sauces de conserves, la moutarde, les sels de régime contenant du sodium ; les eaux minérales sodées ou gazeuses (en pratique, n'user que de l'eau d'Evian et de Vittel) ; se

méfier des conserves du commerce qui peuvent contenir du sodium (légumes).

On éliminera naturellement tous les médicaments à base de sodium (solution de Bourget, poudres alcalines qu'on aurait tendance à administrer comme traitement de la gastrite).

La viande sera conseillée en évitant toutefois les excès du régime type de Patek : une bonne ration de grillade à midi suffira, avec éventuellement le soir, un poisson de rivière (avec citron et huile ou citron et beurre non salé fondu). On se trouvera bien de certaines recettes (soufflé avec 50 g de viande, un oeuf, 10 g de farine, 15 g de caséine, 10 g de beurre doux). Certains desserts seront acceptés volontiers (crèmes renversées au lait, pennac avec gélose, et arôme au choix).

Certains aliments sont spécialement intéressants en raison de leur valeur nutritive (riz, lavé après la cuisson, préparé au curry, au safran, au jus de tomate, flocons d'avoine, corn flakes). Les crudités seront consommées largement.

On utilisera toute la gamme des épices végétales pour relever le goût des préparations culinaires : échalottes, ail, oignons, estragon, fenouil, fines herbes, thym, ciboulette, laurier, poivron. Un sel diététique sans sodium sera employé avec modération.

On a recommandé naguère la cure de citrons (deux citrons consommés avec le zeste) elle sera facilement associée au régime ci-

dessus, surtout si les citrons sont broyés au mixer avec du sirop de sucre comme complètement du petit déjeuner ou de la collation.

Les liquides seront absorbés en quantité moyenne, sans restriction exagérée.

La durée de ce régime sera souvent longue. On l'a accusé d'accidents hyponatrémiques, les uns mineurs (anorexie, asthénie, céphalées) les autres majeurs (coma). En fait, les accidents se produisent quand le régime désodé est associé à des diurétiques et dans ce cas il y a hypokaliémie, beaucoup plus responsable que l'hyponatrémie de telles conséquences.

c) Les précautions diététiques doivent encore être plus strictes au stade l'insuffisance cellulaire grave et notamment au stade de pré-coma hépatique. Il faut à ce moment lutter contre les altérations du catabolisme azoté et spécialement contre la surcharge ammoniacale. Il est donc nécessaire de limiter la formation de déchets azotés par une restriction sévère de l'apport protidique alimentaire qui ne doit pas dépasser 40 g par jour au maximum ; on est souvent conduit à prescrire un régime à prédominance glucidique voisin du régime de Kempner proposé au cours des néphrites. En outre, l'emploi des antibiotiques possède ici un intérêt tout particulier qui sera précisé au paragraphe du coma hépatique et de son traitement.

Ainsi compris, le traitement diététique des cirrhoses représente un appoint essentiel à la thérapeutique de la maladie, il

reste bien entendu qu'à côté des caractéristiques générales que nous avons envisagées, la suppression absolue de toutes boissons alcoolisées demeure une prescription primordiale chez tout cirrhotique.

-:-

CHAPITRE III

-:-

LA THERAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE, MEDICAMENTEUSE ET CHIRURGICALE

-:-

La fréquence du syndrome oedémato-ascitique au cours des cirrhoses souligne bien le rôle essentiel joué par le foie dans le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique normal de l'organisme. Durant les dix dernières années, une somme considérable de travaux a été consacrée à l'analyse des mécanismes physio-pathologiques responsables de la rétention physio-sodique chez le cirrhotique. Il convient, de premier abord, de signaler les principaux de ces mécanismes, puisque c'est précisément de leur connaissance que dépend la majorité des progrès thérapeutiques enregistrés.

Parmi les facteurs qui interviennent dans la genèse de l'oedème et de l'ascite, on peut tout d'abord en isoler trois qui, jouant initialement à l'échelon capillaire, au point de séparation par la membrane capillaire des deux compartiments plasmatique et interstitiel du secteur extra-cellulaire - sont responsables des anomalies de la répartition interne des liquides organiques : ce sont l'hypertension portale, l'hypoprotéinémie et l'augmentation de la perméabilité capillaire. Sans entrer dans l'analyse détaillée de notions connues disons simple-

ment que les faits montrent à l'évidence que ces trois anomalies coexistent réellement au cours des cirrhoses et que, loin de s'exclure, elles se favorisent au contraire l'une l'autre.

Mais pour expliquer la rétention hydrosodique caractéristique des cirrhoses hydropigènes, il ne suffit pas de tenir compte de l'anormale répartition interne des liquides, il faut aussi et surtout faire appel à une paralysie des mécanismes d'élimination de l'eau et du sel, c'est-à-dire à leur rétention par le rein. Parmi les nombreux facteurs susceptibles d'expliquer la rétention rénale d'eau et de sodium (et que nous ne pouvons tous envisager ici) nous retiendrons seulement, en raison des conséquences pratiques, les perturbations hormonales.

Dans le cas particulier des cirrhoses hydropigènes, il paraît démontré que les modifications hormonales essentielles visant à corriger les pertes plasmatiques d'eau et de sodium et à prévenir l'hypovolémie, sont constituées par une double réponse surrénalienne et hypophysaire, aboutissant à une sécrétion accrue d'aldostérone et d'hormone antidiurétique. La réabsorption tubulaire accrue de sodium et d'eau, résultant de la mise en jeu de ce double mécanisme hormonal, n'arrive toutefois pas à freiner l'activité aldostéronique, probablement parce que sodium et eau quittent rapidement le secteur vasculaire pour s'accumuler dans l'ascite ; or, il semble bien que le liquide collecté dans la cavité péritonéale soit en quelque sorte "isolé" du secteur extra-cellulaire, et que ses modi-

fications volumétriques ne soient plus enregistrées par les récepteurs qui contrôlent l'homéostasie du secteur extra-cellulaire. Ainsi se perpétuent la rétention rénale d'eau et de sodium et la reproduction incessante de l'ascite; ainsi se ferme le "cercle vicieux" à moins qu'il ne soit brisé par l'une ou l'autre des interventions thérapeutiques que nous allons maintenant envisager.

A - Traitement des facteurs responsables des anomalies de la répartition interne des liquides organiques

Soulignons tout d'abord l'importance extrême de ces trois facteurs. C'est en effet leur action conjuguée qui est responsable de la fuite capillaire initiale et des modifications volumétriques; et ce sont ces modifications volumétriques qui par l'intermédiaire de phénomènes complexes visant à rétablir l'homéostasie et dont font partie les perturbations hormonales qui sont, en dernière analyse, responsable de rétention hydrosodique rénale.

1) Traitement de l'hypertension portale

On pensait, il y a une vingtaine d'années, que le traitement chirurgical de l'hypertension portale pourrait avoir une heureuse influence sur le syndrome oedémato-ascitique rebelle des cirrhoses. L'expérience ne justifia guère cet espoir et jusqu'à une période récente, les anastomoses porto-cave terminolatérales n'étaient plus réservées qu'au traitement préventif des hémorragies digestives des cirrhotiques. Or, certains travaux contemporains aboutissent à réhabi-

liter la chirurgie portale comme méthode de contrôle valable du syndrome oedémato-ascitique, à condition que le shunt porto-cave soit du type latéro-latéral. Les progrès en matière d'hémodynamique, pathologique de la circulation porto-hépatique ont en effet permis de se rendre compte que l'hypertension portale des cirrhoses est liée à un bloc post-sinusoïdal. En somme, les cirrhoses ne réalisent pas un bloc portal intra-hépatique, mais un bloc sus-hépatique à l'intérieur du foie. Dès lors, s'il entraîne bien une diminution de la pression portale on comprend qu'un shunt porto-cave termino-latéral ne modifie guère la pression sinusoïdale elle-même, puisque les sinusoïdes continuent à recevoir le sang de l'artère hépatique qui se heurte au bloc post-sinusoïdal et ne peut refluer. En cas de shunt porto-cave latéro-latéral au contraire, le sang artériel hépatique pouvant se drainer à contre-courant dans le sang veine-porte, veine cave inférieure, on comprend que l'hypertension intra-sinusoïdale puisse être contrôlée.

Néanmoins l'indication d'une anastomose porto-cave est restreinte : elle est valable dans le cas des cirrhoses hypertrophiques, sans ascite, avec bon état général chez des sujets relativement jeunes avec des tests fonctionnels hépatiques peu perturbés, lorsque survient une hémorragie digestive importante avec varices oesophagiennes et pression portale élevée. Mais l'opération est formellement contre-indiquée :

- en présence d'un ictère important,
- devant l'existence d'une ascite,
- quand les réserves hépatiques sont fortement entamées.

Donc, au stade de cirrhose décompensée, la chirurgie n'a plus de place.

2) Traitement de l'augmentation de la perméabilité capillaire

Rien de nouveau en ce domaine, puisque les diverses substances possédant une action vitaminique P, en dépit du choix de cette initiale, n'ont pas fourni de preuve objective de leur action sur la perméabilité capillaire. Il est possible, par contre, que certaines hormones cortico-surrénales aient une certaine action dans ce domaine ; ce n'est toutefois pas pour cette propriété qu'elles sont généralement prescrites.

3) Traitement de l'hypoprotéinémie

La protéinothérapie constitue l'un des traitements les plus importants non seulement du syndrome oedémato-ascitique, mais encore du trouble nutritionnel et du déséquilibre protéinique si fréquent chez les cirrhotiques.

Rappelons tout d'abord, à cet égard, l'utilité chez ces malades d'un régime riche en protéines. Lorsque ce régime hyperprotidique se heurte au manque d'appétit du patient, certains n'hésitent pas à l'introduire directement par sonde gastrique. Une autre façon de tourner la difficulté, plus fréquemment utilisée, est fournie par protéinothérapie intra-veineuse. On a le choix entre les solutions d'hydrolysats de protéines, les perfusions d'albumine humaine pauvre en sel ou les perfusions de plasma humain total.

B - Traitement de la rétention hydrosodique

Dans ce domaine, trois possibilités sont théoriquement offertes au thérapeute : essayer de forcer le rein à excréter l'eau et le sodium, en utilisant une thérapeutique chimique ou endocrino-hormonale ; priver de sodium le régime alimentaire de ces malades ; se résoudre à évacuer les épanchements et notamment l'ascite.

Nous ne parlerons pas de l'évacuation des épanchements qui ne vit que des échecs des autres méthodes.

a) Les diurétiques - Parmi eux, les diurétiques mercuriels, longtemps employés, sont actuellement délaissés d'une part parce que leur action s'épuise vite et d'autre part parce que le mercure n'est pas sans danger en cas de lésions hépato-cellulaires sévères. L'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, spécialisé sous le nom de diamox, un moment employé, est actuellement aussi délaissé.

La chlorothiazide par contre est provisoirement en faveur. Ce produit paraît être un inhibiteur puissant de la réabsorption tubulaire du sodium et du chlore. Il provoque également une excrétion importante de potassium, d'où la règle formelle de prescrire concurremment du chlorure de potassium, par voie orale et de surveiller la kaliémie. Signalons aussi que la chlorothiazide comme l'acétazolamide, est susceptible de majorer l'ammoniémie et de provoquer l'apparition des signes nerveux annonciateurs de précoma hépatique. L'hydrochlorothiazide, active à doses 20 fois moindres, possède des

effets analogues mais plus puissants encore.

Remarquons que tous ces diurétiques (y compris les mercuriels) ont en commun de provoquer une élimination primaire d'électrolytes (Na, Cl, K, bicarbonates), la diurèse aqueuse ne survenant qu'ensuite, par voie de conséquence. C'est exactement l'inverse qui se produit dans le cas des hormones cortico-surrénales, que nous allons maintenant examiner.

b) Les hormones - De nombreux auteurs ont souligné l'efficacité fréquente des hormones cortico-surrénales de la lignée cortisonique dans le traitement des cirrhoses ascitiques. L'augmentation de la diurèse qu'elles provoquent, fait primaire essentiel, serait la conséquence d'une diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau ; cet accroissement de la diurèse hydrique freinerait, dans un second temps, l'hyperaldostéronisme et favoriserait ainsi indirectement la débâcle sodique. On peut employer selon les préférences : la delta-cortisone, la delta-hydro-cortisone, la triamcinolone ou la dexaméthazone.

Les glucocorticoïdes ont suscité des espoirs divers et soulevé des discussions. Après l'échec de la cortisone, la mise en circulation de la delta-cortisone (prednisone, cortancyl) et de la delta hydrocortisone a été suivie de succès dans les cirrhoses surtout hydropigènes. Son intérêt vient de son action sur le syndrome oedémato-ascitique. Mais ce qui autorise nombre d'auteurs à l'utiliser en poussée, même sans ascite ni oedème, c'est son action réputée anti-inflammatoire, euphori-

sante favorable sur l'anorexie, enfin son action sur l'ictère.

La dose habituelle est de 40 mg de cortancyl le premier jour ; 30 mg les deuxième et troisième jours ; 30 mg le quatrième jour ; 20 mg à partir du cinquième jour.

Cette thérapeutique est bien supportée mais le cirrhotique n'est pas à l'abri de complications possibles : douleurs épigastriques, d'où association préventive de pansements gastriques. L'apparition d'un ulcère gastrique ou duodénal reste la complication majeure toujours à redouter. La surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique du sang suivra le taux de la kaliémie. Là encore il est sage d'associer à toute corticothérapie prolongée ou importante du chlorure de potassium. Il faut rappeler la possibilité de troubles psychiques et du métabolisme glucidique qui régressent après traitement : le diabète vrai est rare.

Trois contre-indications sont majeures : un ulcère gastro-duodénal en évolution ou dans les antécédents, une néphrite azotémique, un diabète enfin.

A côté de la delta et de la delta-hydrocortisone on peut utiliser la triamcinolone : 8, puis 6, puis 4 comprimés par jour, enfin la dexaméthasone : dectancyl, décadron.

L'ictère disparaît, l'appétit redevient meilleur, la température se normalise, la diurèse s'élève, d'abord hydrique puis sodée. Elle sera suivie par la courbe des

urines et la pratique des bilans hydro-électrolytiques urinaires. Dans le sang, la natrémie se répare. Cette action est expliquée par CATTAN, VESIN et coll. de la façon suivante. La delta-cortisone, au niveau du tube rénal, favorise la réabsorption du sodium mais a une action diurétique ; cette diurèse aqueuse est primitive ; il y a diminution du volume liquidien circulant et élévation de la pression oncho-osmotique intra-vasculaire avec constitution d'un gradient de pression entre liquides intra-vasculaires et interstitiels. Ceci a pour conséquence la mobilisation des liquides interstitiels et la reconstitution permanente de la masse de liquide circulant. La sécrétion d'aldostérone n'est plus stimulée, supprimant secondairement la rétention sodée.

Toutefois, 40 à 50 p.cent seulement des ascites sont favorablement influencées. Tantôt elle réapparaît tout de suite après l'arrêt des corticoïdes, tantôt après une élévation transitoire de la diurèse aqueuse, la natriurie ne se produit pas et l'état reste inchangé. Certains auteurs se sont opposés à cette conception. De leur étude physiopathologique, biologique et clinique, découle un certain nombre de conclusions ; il est certain qu'un hyperaldostéronisme intervient dans le mécanisme de l'ascite cirrhotique ; mais la sécrétion de l'aldostérone n'est pas modifiée par la cortisone. Enfin, la juger sur son excrétion urinaire expose à des erreurs car elle n'est pas le reflet fidèle de cette hormone. Ceci concorde avec le fait constaté par ces auteurs : la diurèse sodique ne semble pas être favorisée par la delta-cortisone. Au cours d'hy-

ponatrémies sévères, les asséchements obtenus sans élévation de l'élimination urinaire de sodium ne peuvent être rapportés à la delta-cortisone, parce que survenant longtemps après l'arrêt de l'hormone : les hyponatrémies sévères n'en constituent donc pas une indication formelle. La prednisone favorise la réabsorption tubulaire du sodium chez le cirrhotique comme elle le fait à l'état physiologique. Ce corps enfin est dangereux, favorisant l'apparition d'hémorragies, de complications digestives graves, le développement de surinfection telle que la tuberculose, entraînant enfin un hypercatabolisme protidique.

Des conceptions plus nuancées aboutissent à une utilisation plus restreinte des glucocorticoïdes. Dans les cirrhoses hydropigènes, ils sont indiqués dans les formes qui, au départ, ont une natriurèse élevée : ils amplifient alors la polyurie.

Soulignons toutefois qu'ascite et oedèmes ne paraissent répondre favorablement à ces différentes hormones que dans 50 p.cent des cas environ.

L'hormone thyroïdienne administrée à fortes doses (de 0,30 g à 1,20 g par jour) et de façon prolongée (plusieurs semaines) a également été utilisée dans le traitement de la rétention hydro-sodique irréductible des cirrhoses.

c) Le blocage radical de l'hyperaldostéronisme

L'hyperaldostéronisme joue un rôle déterminant dans la réabsorption quasi totale du

Na par le rein. Une diminution de la volémie, conséquence de l'oedème et de l'ascite, stimulerait l'activité de la cortico-surrénale qui, pour corriger cette déplétion plasmatique, répond par une hypersécrétion de l'aldostérone. D'où l'idée de la contrôler. Pour cela, certains auteurs n'ont pas hésité à proposer la surrénalectomie bilatérale, ou l'emploi de substances, comme l'amphénone, capables de bloquer globalement la fonction cortico-surrénale. Des méthodes aussi dangereuses avaient peu de chances d'être suivies. Fort heureusement sont apparus les inhibiteurs de l'aldostérone, les spiro lactones ou S.C. 9420, synthèse réalisée par KAGAWA et CELLA. Ces corps, dont la structure est proche de celle de l'aldostérone, s'opposent par un phénomène de compétition, au niveau des effecteurs, à l'action de rétention sodique de l'aldostérone : glandes salivaires, sudoripares, de l'intestin et particulièrement au niveau du rein. L'action compétitive des spiro lactones se situe à la partie distale du néphron, là où agit l'aldostérone sur la réabsorption du sodium. L'inhibition de ce dernier entraîne une excrétion de sodium primitivement et ensuite une diurèse hydrique. Parallèlement elle réduit légèrement l'excrétion du potassium, de l'ammoniaque. Il semble qu'il n'y ait pas de perturbations de la sécrétion des autres hormones de la cortico-surrénale, notamment le cortisol (Hydrocortisone), de même la sécrétion d'aldostérone n'est sensiblement pas modifiée, parfois elle augmente.

Applications thérapeutiques

L'utilisation des spiro lactones est réservée

vée au traitement des oedèmes et épanchements réfractaires à la corticothérapie ; la plupart des auteurs se rallient à cette position. La posologie prescrite est de l'ordre de 600 à 800 mg par jour répartis en 4 prises. On associe un régime peu salé (60 mEq par jour) non supplémenté en potassium et sans restriction liquidienne. L'effet diurétique commence avec un certain retard, au bout de deux à trois jours, atteint son maximum vers le septième ou huitième jour, puis devient stationnaire. Il continue deux à trois jours après la cessation du traitement, effet d'accumulation. D'où nécessité d'arrêter celui-ci quelques jours avant l'assèchement complet afin d'éviter tout accident de déshydratation.

En cours de traitement, il est recommandé de surveiller le taux des électrolytes sanguins dont les variations sont minimes ; le potassium tend à augmenter légèrement, ceci constitue même l'intérêt de ce diurétique. Parfois on peut noter une hyperazotémie "transitoire" : en effet, une déplétion trop marquée du volume plasmatique provoquerait une baisse de l'irrigation rénale et de la filtration glomérulaire ; c'est ce que VESIN et coll. appellent "Insuffisance rénale fonctionnelle transitoire", qui régresse à l'arrêt du traitement, la capacité de l'organisme de rétablir le volume circulant étant encore intacte.

Des incidents mineurs peuvent survenir : une diarrhée liquidienne, une sudation, traduisant l'action compétitive de la spiro lactone avec l'aldostérone, même au niveau de l'intestin et des glandes sudoripares. Dans l'ensemble, la tolérance est bonne.

Les échecs sont observés dans les proportions qui varient selon les auteurs : de 10 à 20 p.cent.

Deux hypothèses sont avancées :

- Un taux trop élevé d'aldostérone ne peut plus être inhibé compétitivement par les doses de spiro lactone
- La sécrétion d'aldostérone ne joue plus aucun rôle dans la rétention sodique.

Les accidents attribués à la spiro lactone sont exceptionnels : déshydratation sévère, provoquée par une cure trop prolongée et intense.

Il faut cependant rappeler le danger de la déplétion hydro-sodique brutale pouvant entraîner des troubles de l'hémodynamique rénale, allant parfois jusqu'à l'effondrement de l'irrigation rénale, critère du syndrome "élévation de la kaliémie-azotémie-oligurie".

Le syndrome "élévation de la kaliémie-azotémie-oligurie"

L'étiologie est variable (hémorragie, diurèse thérapeutique trop brutale, ponction d'ascite), reste souvent inconnue. Soulignons la gravité de ce syndrome qui apparaît à la phase terminale des cirrhoses et qui, en fait, est lié à une insuffisance rénale fonctionnelle terminale, provoquée par l'effondrement de l'hémodynamique rénale par chute de la volémie ; de plus la baisse de l'albuminémie, résultant de l'atteinte hépatique sévère accentue encore cet-

te déplétion plasmatique. La réduction de l'apport sodé dans la partie distale du tube rénal, où a lieu l'échange ions K^+ et H^+ contre Na^+ explique l'accroissement de la kaliémie. La réabsorption massive de l'eau et du Na au niveau du tube proximal explique l'absence d'action de la spiro lactone.

En résumé, ce syndrome se caractérise par :

- Cliniquement : des oedèmes réfractaires
une oligurie intense
- Biologiquement : hyperkaliémie
hyponatrémie
hyperazotémie, souvent
modérée
parfois baisse de la R.A.
- Thérapeutiquement : échec de la spiro lactone.

Répetons que ce tableau - irréversible - survient à la phase terminale des cirrhotiques, souvent indépendamment de l'action des diurétiques. Le pronostic est des plus réservés, le malade meurt souvent du coma hépatique.

En conclusion, la spiro lactone, diurétique puissant, ayant obtenu des succès remarquables, représente une acquisition importante de la thérapeutique des oedèmes et épanchements. Nous pensons qu'on ne doit pas avoir d'hésitation à l'utiliser dans le traitement des cirrhoses ascitiques réfractaires à la corticothérapie, toutefois en prenant quelque précaution telle que la surveillance de l'équilibre biologique.

Signalons un diurétique récent, d'un type

nouveau : le triamtérène ou 2-4-7-triamino-6-phényl-ptéridine, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Diurèse hydrosodique importante sans déperdition associée du Potassium : il semble que son action s'exerce directement sur le tube distal rénal, en dehors de toute compétition avec l'aldostérone.
- L'absence de modifications notables des électrolytes sanguins et de l'urée. Parfois azotémie "transitoire" modérée.
- L'intérêt de ce nouveau produit réside en sa maniabilité ; en effet, la diurèse se produit dans les 24 heures qui suivent l'administration du médicament ; il n'y a pas d'accumulation : son action s'arrête 24 à 48 heures après la cessation du traitement.
- Sa tolérance est parfaite : ni troubles digestifs, ni agitation, ni somnolence.
- La posologie prescrite est de 300 mg par jour, répartis en 3 prises, avec un régime relativement désodé. Il est nécessaire de surveiller les électrolytes sanguins, l'hématocrite et l'urée.

Le Triamtérène est indiqué, par les auteurs qui l'ont éprouvé, dans les cas des oedèmes et épanchements rebelles aux effets diurétiques des glucocorticoïdes.

Les essais cliniques entrepris jusqu'à ce jour, sont encourageants, les résultats enregistrés, satisfaisants. Cependant des étu-

des plus poussées, portant sur une longue période paraissent souhaitables et souhaitées.

Le plasma intraveineux est indiqué chaque fois que la protidémie est basse, et que l'anorexie ne permet pas une alimentation carnée suffisante pour la remonter. Il a l'avantage d'élever le chiffre de la pression osmotique et de s'opposer ainsi à l'un des facteurs de la rétention hydrique. Les perfusions de 400 cm³ faites en deux heures, deux à trois fois par semaine, pendant 4 à 6 semaines représentent un traitement extrêmement utile, dont les résultats ne sont plus à démontrer (LEVRAT). Les perfusions d'acides aminés (PICARD) se sont aussi révélées très utiles.

Médicaments d'appoint - A côté de ces médications majeures, doivent être indiqués les traitements complémentaires utiles pendant les périodes intercalaires, une fois obtenue l'élimination de l'ascite et des oedèmes. Dans cette catégorie on peut ranger les extraits hépatiques concentrés, injectables par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, le lactosérum, les cholérétiques, les substances lipotropes, les vitamines B et C. On n'oubliera pas les cures thermales, qui agissent de façon complexe et sont un élément d'appoint appréciable.

La paracentèse évacuatrice reste encore parfois nécessaire malgré l'arsenal thérapeutique dont nous disposons, et qui ne représente sans doute qu'une étape. Elle est indiquée avec les précautions d'usage, soit comme traitement d'urgence, en cas de gêne provoquée par l'abondance de l'épanchement,

soit après échec partiel ou complet du traitement à visée diurétique ; on aura recours alors aux petites ponctions répétées (CAROLI). Le lieu d'élection est le flanc gauche en pleine zone de matité, à l'union du tiers externe et du tiers moyen de la ligne ombilic-épine iliaque antéro-supérieure. L'ascite s'écoule d'autant plus facilement que la ponction est plus déclive. On doit employer un trocart de calibre moyen avec oeil latéral. L'anesthésie locale n'est indiquée qu'exceptionnellement, chez des sujets particulièrement pusillanimes. Il faut que l'évacuation soit très lente (2 litres à l'heure), afin d'éviter les accidents dus à une dépression brutale (syncope, hémorragie intra-péritonéale, oedème aigu du poumon). Il faut veiller pendant toute la durée de la ponction à ce que le trocart ne se déplace pas, se tenir prêt à tout incident, arrêter la ponction en cas d'hémorragie.

Les ponctions doivent être aussi rares et aussi espacées que possible. Leur répétition et leur abondance aboutiraient à l'anémie séreuse ou à l'infection secondaire. Une trop grande spoliation en albumine est dangereuse, celle-ci étant déjà déficiente chez les cirrhotiques.

Par contre, une ponction abondante est commandée par une ascite importante, au point d'entraîner une gêne mécanique avec dyspnée, anorexie ou troubles cardiaques.

J. CAROLI et PARAF conseillent une période d'attaque de dix à quinze jours (dans les ascites abondantes seulement), avec ponctions évacuatrices de 2 litres par jour, puis une période d'entretien à raison de 1 à 2 litres

tous les deux jours. Mais il n'existe pas de règle formelle concernant la quantité à ponctionner qui est cas d'espèce et qui en somme dépend de l'importance initiale de l'ascite et de la rapidité de sa reproduction.

L'accroissement de la diurèse annonce l'assouplissement de l'abdomen et la diminution de l'ascite.

La méthode de CAROLI et PARAF a de plus l'avantage de faciliter: respiration, circulation, digestion et sommeil car une ascite abondante avec abdomen tendu, constitue pour le malade une véritable infirmité et une gêne insupportable.

L'infection au point de ponction est exceptionnelle et quand il s'agit d'une simple réaction inflammatoire locale, on en vient facilement à bout avec des pommades vitaminées. Certains auteurs recommandent, avant chaque ponction, un diurétique mercuriel ou un quart de milligramme d'ouabaïne.

Une fois le résultat obtenu et les épanchements éliminés, le régime sera continué, le sodium n'étant repris que très prudemment en surveillant le poids, les malléoles, le volume de l'abdomen. On reviendrait au régime déchloruré intégral s'il y a indice de réapparition de la rétention hydro-sodée, et si besoin, aux corticoïdes, aux diurétiques et éventuellement au plasma.

Sur le plan pratique, on a intérêt à commencer le traitement d'un syndrome oedémato-ascitique par les gluco-corticoïdes seuls, associés à un régime désodé (50 mEq par jour). En cas d'échecs, après 8 à 10

jours de traitement, ou de contre-indications, on aura recours à la spiro lactone seule, aux doses indiquées. VESIN P. et coll. préconisent la continuation des corticoïdes à la dose de 10 mg par jour pour son action sur l'état général et non dans un but diurétique. Si le résultat demeure incomplet, et a fortiori si l'on n'observe aucune action de la spiro lactone, on l'associera à un diurétique proximal du type chlorothiazide, éventuellement un diurétique "osmotique" de type mannitol ; le but étant d'augmenter la charge sodique apportée au tube distal, là où agit l'aldostérone et où la spiro lactone pourra entrer en compétition. Sachant que cette dernière éventualité est d'un pronostic réservé : l'inefficacité des spiro lactones signifierait quelque perturbation de l'hémodynamique rénale.

En cas de rechute, il faudra répéter les cures :

- Pour VESIN et CATTAN : cures de spiro lactones seules pendant 4 à 6 jours, deux fois par mois.
- Pour d'autres : administration 2 à 3 fois par semaine d'une association spiro lactone - chlorothiazide.

Ceci nous amène au problème de l'association : corticoïdes + spiro lactones, ou spiro lactones + chlorothiazide, ou encore corticoïdes + spiro lactones + chlorothiazide, qui soulève de nombreuses discussions : certains auteurs (étrangers) soutiennent l'intérêt de ces associations d'emblée, d'autres les trouvent inutiles. Elles ne nous semblent indiquées que dans des cas bien précis.

Après avoir passé en revue, brièvement, les différentes méthodes thérapeutiques basées sur la connaissance des grands facteurs physio-pathologiques responsables du syndrome oedémato-ascitique, une dernière remarque s'impose ; c'est qu'il convient de ne pas négliger pour autant d'autres thérapeutiques qui, s'adressant moins directement au syndrome de rétention hydrosodique, sont néanmoins capables parfois de déclencher la diurèse et de faire fondre l'ascite et les oedèmes ; parmi ces thérapeutiques on retiendra surtout les extraits hépatiques administrés par voie parentérale, et les antibiotiques.

CHAPITRE IV

--

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

--

I - Traitement des hémorragies digestives

a) Les hémorragies

Les hémorragies représentent une complication très grave de la cirrhose. Elles sont caractérisées à la fois par leur fréquence et leur abondance. Le pronostic immédiat et lointain est sombre. Enfin elles impliquent la mise en oeuvre rapide d'une thérapeutique efficace.

Selon LEVRAT, sur 449 cirrloses, il y a 115 hémorragies, soit 25 p.cent. Il y a plus d'hommes que de femmes (2/3 pour 1/3 selon LEVRAT).

Les hémorragies peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la cirrhose. Parfois même, elles en sont le premier signe avant-coureur, précédant de plusieurs années les premiers signes cliniques traduisant la cirrhose. Mais il est des cas où l'hémorragie survient en pleine période de décompensation. On peut dire que les complications hémorragiques guettent le cirrhotique à n'importe quel stade de l'évolution de sa maladie.

Dans plus de 65 p.cent des cas, il s'agit d'une hématomérose. Plus rarement, dans une proportion de cas variant de 25 à 30 p.cent, on assiste à un melaena isolé. Dans moins de 5 p.cent des cas il s'agit d'une hémorragie intestinale de sang rouge. On peut avoir affaire à une hémorragie cataclysmique de très grande abondance entraînant le décès dans les instants qui suivent. Dans la grande majorité des cas, l'hémorragie demeure de moyenne abondance se manifestant cependant par des signes cliniques de spoliation sanguine.

Quel que soit le cas devant lequel on se trouve, un cirrhotique présentant une hémorragie digestive doit être immédiatement pris en charge dans un centre qui permette le traitement d'urgence - transfusions, mise en place d'une sonde de Blakemore en cas de varices œsophagiennes, par un personnel entraîné.

Le patient devra ensuite être soumis à une surveillance très rigoureuse. On contrôlera le liquide d'aspiration gastrique afin de dépister les hémorragies persistantes et on pratiquera des bilans biologiques répétés. Enfin, il faudra assurer la nutrition ; l'hydratation, la thérapeutique médicamenteuse convenable.

Quel est le pronostic des hémorragies du cirrhotique ?

Dans l'ensemble, il s'agit d'un pronostic sombre. Les diverses statistiques s'accordent pour constater qu'il y a environ 50 à 60 p.cent de décès immédiats. Le pronostic, d'ailleurs, demeure sévère dans les jours

qui suivent l'hémorragie, soit du fait d'une décompensation (syndrome hémorragico-ascitique) soit du fait du coma par résorption de sang emplissant l'intestin et transformé par la flore intestinale. La surveillance quotidienne minutieuse du malade est indispensable au point de vue tant clinique que biologique. On surveillera l'azotémie, l'ammoniémie le bilan électrolytique quotidien. Le pronostic lointain est lui aussi très sombre : 60 p.cent des sujets ayant présenté une hémorragie digestive seront morts dans les 5 années suivantes, à cause de cette hémorragie. Enfin, s'il peut s'agir d'une hémorragie unique, bien souvent on assiste à des hémorragies récidivantes et le pronostic devient de plus en plus sombre tandis que les hémorragies se répètent.

Si l'hémorragie digestive entre donc pour une part importante en ligne de compte dans le pronostic de la cirrhose, elle pèse aussi d'un grand poids dans la discussion du traitement ultérieur de la maladie et dans l'indication chirurgicale du shunt portocave.

Il existe d'autres hémorragies que les hémorragies digestives, mais elles viennent loin au second plan.

Ces hémorragies peuvent être :

- cutanées : purpura, ecchymoses
- viscérales : hémorragies cérébrales, méningées, hématuries.
- muqueuses : gingivorragies, épistaxis.

Dans ce cas, elles sont souvent multiples et noyées dans un syndrome hémorragique diffus.

b) Le traitement

C'est un traitement d'urgence, qui nécessite un centre bien outillé, une équipe médicale bien entraînée. Ce n'est en aucun cas un traitement à domicile : il doit se faire en milieu hospitalier ou spécialisé.

Si le diagnostic de l'affection est connu, le traitement est entrepris immédiatement. Dans le cas contraire, il faut d'abord faire la preuve de la cause de l'hémorragie, l'interrogatoire de l'entourage, un examen clinique rapide mettant le plus souvent sur la voie du diagnostic. L'existence d'une cirrhose est une présomption suffisante de l'origine de l'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes, et on est autorisé à mettre de suite en place la sonde à ballonnets qui au surplus fera la preuve de la cause de l'hémorragie par son efficacité. Si le diagnostic est incertain, mieux vaut pratiquer sans attendre, ou après la première transfusion, un examen radiologique d'urgence.

La mise en place d'une sonde de Blakemore ou de Léger, est le premier geste à faire. C'est une sonde à deux ballonnets gonflables séparément, l'inférieur destiné à rester dans l'estomac et à maintenir la sonde en place ; le supérieur oesophagien, devant collaber les varices. La pression du ballonnet oesophagien sera contrôlée, pour éviter l'excès ou le défaut de compression. Si le tamponnement des varices par le ballonnet supérieur arrête l'hémorragie, il ne reste qu'à surveiller le malade pour s'assurer qu'aucune récidive ne survient. Dans le cas contraire (et l'aspiration du contenu de l'estomac prouve la persistance du saigne-

ment), on tamponnera la grosse tubérosité par le ballonnet inférieur gonflé et appliqué au contact du pôle supérieur de l'estomac, avec une pression suffisante.

L'échec de cette manoeuvre (bien exécutée et bien contrôlée) prouve que les varices ne sont pas en cause ou qu'elles ne peuvent être collabées. Il faut alors intervenir et, si l'hypertension portale est confirmée, pratiquer une ligature des varices oesophagiennes, éventuellement complétée par gastro-entérostomie et vagotomie, ou un autre type d'intervention suivant les circonstances et les préférences du chirurgien. Le shunt portocave d'urgence, théoriquement satisfaisant, sera habituellement remis à un deuxième temps après réparation de l'anémie et rééquilibration du sujet.

La durée d'application de la sonde de Blakemore est variable ; elle doit être habituellement de quelques jours, mais la compression proprement dite de deux à quatre jours, en diminuant progressivement la pression. Ce traitement sera complété par la post-hypophyse intra-veineuse (qui abaisse la pression portale), par l'équilibration nutritionnelle et hydro-électrolytique du sujet, assurée par des perfusions intra-veineuses et ensuite par la sonde gastrique. L'hémorragie stoppée, on assurera un traitement par antibiotiques per os pour éviter la dégradation du sang et l'élévation de l'ammoniémie. Des grands lavements évacueront le plus possible de ce sang.

Restera enfin, une fois stoppée l'hémorragie, à en éviter le retour (si fréquent habituellement) : ce sera le traitement éven-

tuel de l'hypertension portale. En dehors de la splénectomie, aux indications limitées, on discutera l'opportunité d'un shunt porto-cave, ou à défaut, spléno-rénal, ce dernier exposant davantage à la récurrence hémorragique en raison de la thrombose plus fréquente de l'anastomose pour ce type d'intervention.

On fera une soigneuse sélection des cas en vue de cette intervention, dont la gravité n'est pas à sous-estimer. On tiendra compte, parmi les contre-indications, de la gravité clinique (signes de décompensation), de la gravité fonctionnelle (taux de prothrombine, protidémie). L'ascite contre-indique en principe le shunt, et doit au préalable être asséchée. C'est au prix de cette sélection, d'une technique rigoureuse, d'un minutieux contrôle post-opératoire, que les statistiques chirurgicales pourront être améliorées dans l'avenir.

Les cirrhotiques ayant subi un shunt doivent être surveillés périodiquement au point de vue clinique et biologique (ammoniémie, protidémie, tests fonctionnels). Ils suivront un régime pauvre en protides, et prendront des antibiotiques polyvalents, d'abord de façon continue puis discontinue (par exemple 3 à 4 jours par semaine, ou un jour sur 2).

Traitement de l'ictère

Il ne présente rien de spécial. En dehors de la diététique, l'indication de la corticothérapie est, en principe, formelle ici. Ces ictères seront à traiter avec d'autant plus de soin qu'ils sont fréquemment à l'ori-

gine des complications graves, et en particulier d'hémorragies et de poussées ascitiques.

Traitement de l'ulcère gastro-duodéal

L'ulcère des cirrhotiques ne requiert pas d'autre traitement que celui de la commune maladie de Cruveilhier (les pansements gastriques, à base de bismuth, kaolin, gel d'alumine, les antispasmodiques, en constitueront la base). On se méfiera ici des chocs et de la protéinothérapie, les vitamines A et C seront données systématiquement.

Le coma hépatique des cirrhoses et son traitement

Le coma hépatique peut survenir à deux moments précis de l'évolution générale des cirrhoses du foie : ou bien à la période terminale de grande insuffisance hépatique, ou bien à une période beaucoup plus précoce de l'évolution de la maladie, alors même que la déchéance des fonctions hépatiques ne paraît pas encore irrémédiable. Dans cette seconde éventualité, le coma peut avoir une évolution transitoire, se dissipant de lui-même alors que le médecin avait porté un pronostic fatal, et récidivant même, à plusieurs reprises, dans les mois et les années qui suivent. Cette notion de coma hépatique transitoire, bien connue des classiques, mais oubliée par la suite, a été réhabilitée par toute une série de travaux, récents et a été à la source de déductions physio-pathologiques fructueuses.

Qu'il soit terminal ou transitoire, le coma hépatique a d'ailleurs même séméiologie clinique et électro-encéphalographique et, fort probablement, même pathogénie.

Sur le plan clinique, est généralement observée une période de pré-coma, caractérisée par l'association variable de trois sortes de troubles : troubles neurologiques ("flapping tremor", contractures rappelant la contracture extra-pyramidale), troubles du comportement (agitation, incohérence) troubles de la conscience (confusion, désorientation). Puis survient la période de coma confirmé, au cours de laquelle on note, avec une assez grande fréquence, une hyper-réflexivité ostéotendineuse et un signe de Babinski bilatéral, avant que ne s'établisse la résolution musculaire terminale.

Aux symptômes cliniques qui viennent d'être décrits succinctement, s'associent des modifications électro-encéphalographiques associant une activité delta (d'abord intermittente et limitée aux régions frontales puis permanente et envahissant toutes les dérivations) et des pointes lentes triphasiques.

Une somme considérable de travaux a été consacrée à l'étude des causes de ce coma métabolique, de cette encéphalopathie hépatique. Sans entrer dans une analyse détaillée, disons simplement ici que l'accent a été mis, durant ces dernières années, sur le rôle essentiel joué par les perturbations du métabolisme azoté. Parmi ces perturbations, celles qui concernent l'ammoniaque sont incontestablement en vedette. On s'est rendu compte, en étudiant les causes déclen-

chantes éventuelles des troubles nerveux, qu'il était possible de provoquer au cours des cirrhoses; un véritable coma hépatique en administrant de l'ammoniaque ou des substances protéiques génératrices de ce corps. Ce danger de l'hyperammoniémie, capable de déclencher un coma chez le cirrhotique, ne pouvait manquer d'être rapproché d'une notion déjà classique ; celle de la toxicité particulière de l'ammoniaque pour le tissu nerveux, en dehors même de la pathologie hépatique. Restait à établir que l'ammoniaque sanguin est effectivement augmenté au cours du coma hépatique d'apparition spontanée. Tel est bien le cas d'après les travaux les plus récents et notre propre expérience.

Insistons de nouveau ici sur l'appui fourni à la théorie ammoniacale par l'observation clinique des comas hépatiques transitoires. Ces derniers surviennent presque uniquement en effet au cours des cirrhoses compensées et dans deux conditions cliniques particulières :

a) chez des cirrhotiques dont la circulation collatérale porto-cave est très développée ; b) chez les cirrhotiques ayant subi une anastomose porto-cave chirurgicale pour hypertension portale. Dans de tels cas, il est rare que le coma se développe spontanément : en règle générale il est déclenché par des causes provocatrices qui ont pour caractère commun d'accroître de façon significative la teneur en substances azotées de l'intestin de ces malades (administration d'un régime trop riche en protéines ou survenue d'une hémorragie digestive, par exemple).

La pathogénie ammoniacale du coma hépatique a le mérite de la simplicité : rappelons que chez le sujet normal, l'ammoniaque, qui provient de la désamination endogène des acides aminés et de la dégradation intestinale des protides par les bactéries locales, est rapidement neutralisée par deux systèmes enzymatiques ; l'un représenté par le cycle de Krebs-Henseleit, localisé dans les cellules hépatiques et aboutissant à la formation de l'urée ; l'autre siégeant dans toutes les cellules, mais spécialement dans les cellules nerveuses et aboutissant à la formation de glutarine par fixation de NH_3 sur l'acide glutamique.

On peut concevoir dès lors deux causes possibles d'hyperammoniémie au cours des cirrhoses : l'une dépendant du développement de la circulation collatérale portocave qui court-circuite le foie et shunte directement l'ammoniaque de provenance intestinale dans le sang cave : l'autre dépendant de l'imperfection uréogénique, de l'incapacité de la cellule hépatique lésée de transformer toute l'ammoniaque fournie en urée. Sans nul doute, les deux mécanismes jouent simultanément au cours des cirrhoses mais l'importance du premier est plus grande dans la genèse des comas hépatiques transitoires et celle du second dans la genèse du coma hépatique terminal.

Quoi qu'il en soit, il en résultera une inondation du tissu nerveux par l'ammoniaque et un besoin accru d'acide glutamique pour fixer cet NH_3 toxique. C'est lorsque le système de neutralisation de seconde ligne sera débordé que le coma surviendra. De sorte que le pronostic dépendra, en dernière analyse de deux facteurs : les résér-

ves d'acide glutamique et l'importance et la durée de l'hyperammoniémie.

Conséquences thérapeutiques

Le traitement préventif consistera à éviter ou à corriger toutes les causes déclenchantes susceptibles de majorer l'ammoniémie et de favoriser la survenue des troubles nerveux.

On évitera, tout d'abord, les thérapeutiques, ou les régimes alimentaires aboutissant à l'accroissement substantiel du contenu azoté ou ammoniacal de l'intestin de ces malades. On saura, en cas de menace de coma, non seulement proscrire le régime hyperprotidique, mais réduire de façon drastique la ration protidique ; cette attitude est particulièrement importante chez les malades porteurs d'une anastomose portocave chirurgicale. Dans un même ordre d'idées on s'appliquera en cas d'hémorragie digestive à débarrasser rapidement le tube digestif du sang extravasé, puisque celui-ci constitue une source abondante d'ammoniaque, capable de déclencher dans un grand nombre de cas, après un intervalle libre de quelques jours, ce que R. CACHERA appelait un "coma post-hémorragique différé".

On traitera énergiquement toute infection ou toute intoxication capables d'aggraver l'insuffisance hépatique basale.

Soulignons à cet égard que l'antibiothérapie, en dehors même de son efficacité sur les infections surajoutées éventuelles, voit ses indications renforcées par la conception ammoniacale du coma hépatique. On

sait en effet que les cyclines contribuent puissamment, par leur action sur la flore microbienne intestinale, à diminuer l'apport ammoniacal d'origine digestive. Il en est de même de la néomycine considérée, à l'heure actuelle, comme l'antibiotique de choix en la matière. Chez les cirrhotiques porteurs d'une anastomose porto-cave chirurgicale, la néomycine permet ainsi de "couvrir" un apport protidique non négligeable de l'ordre de 40 g/jour, et d'éviter les régimes strictement dépourvus de protides.

Traitement du coma confirmé

L'emploi de l'acide glutamique, de l'arginine et des antibiotiques découle logiquement de la conception ammoniacale exposée précédemment ; celui de la cortisone par contre est empirique.

Arrêtant toute considération théorique : nous nous bornerons à schématiser ici la conduite thérapeutique qui nous paraît la meilleure, en cas de coma hépatique confirmé :

. Installation d'une perfusion veineuse continue permettant l'administration d'une solution glucosée qui assurera, les premiers jours, l'essentiel de l'apport énergétique.

. Dans cette solution glucosée on diluera, pour les passer en 24 heures :

- 600 à 800 mg d'auréomycine injectable
- une solution de glutamate de calcium ou de magnésium représentant 20 à 30 g d'acide glutamique ;

- ou encore une solution d'hydro-chlorure d'arginine correspondant à 25 g.

En ce qui concerne les corticoïdes, on peut utiliser l'hémosuccinate d'hydrocortisone administré par voie veineuse dans le liquide de perfusion (100 mg par jour par exemple).

. On pourra administrer par la même voie des vitamines du groupe B, de la vitamine K, de l'extrait hépatique.

. Il faudra enfin par une surveillance humorale quotidienne dépister et corriger les éventuels déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques ; c'est en se guidant sur les dosages répétés de la concentration des électrolytes (chlore, sodium, potassium) de la réserve alcaline, et éventuellement du pH sanguin, que l'on utilisera en fonction des besoins le sérum bicarbonate, le chlorure de potassium et le sérum salé à des dosages osmotiques convenables.

On conçoit que la mise en oeuvre de ce traitement comporte d'importantes difficultés matérielles (installation des perfusions, surveillance biologique), il est donc difficile à réaliser en dehors du milieu hospitalier.

Ainsi, une connaissance plus approfondie des perturbations physio-pathologiques responsables du coma hépatique, a permis de réaliser, ces dernières années des progrès thérapeutiques certains. Ceci dit, il serait sans doute téméraire de prétendre que les thérapeutiques modernes ont modifié

de façon significative le pronostic d'ensemble du coma hépatique des cirrhoses. Bien plus, la connaissance des comas hépatiques transitoires, spontanément régressifs, laisse même planer un doute sur les quelques succès spectaculaires publiés dans la littérature. Toutefois, dans une condition aussi désespérée, ce doute, semble-t-il, n'est plus de mise et aucune des nouvelles armes de l'arsenal thérapeutique actuel ne saurait en conscience être délaissée.

CONCLUSIONS

-:-

De nouvelles acquisitions sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique des cirrhoses du foie. Sans avoir bouleversé le pronostic, sans pouvoir faire rétrocéder la cirrhose constituée, elles ont permis d'agir avec plus d'efficacité sur les grands syndromes, d'enrayer certaines complications, enfin d'obtenir des stabilisations plus durables. Les résultats appréciables ainsi obtenus, l'ont été grâce à une meilleure connaissance de l'histogénèse, de la physiopathologie. Nous avons vu rapidement les déductions thérapeutiques qui en découlaient.

Notamment, nous soulignons :

- l'intérêt certain de la corticothérapie sur l'évolution d'une cirrhose décompensée,
- l'action souvent décisive des spirolactones ou de l'association spirolactone-chlorothiazide sur la rétention hydrosodique réfractaire aux corticoïdes.

Eventuellement, en cas de cirrhose hypertrophique compliquée d'hémorragie digestive, nous discutons l'opportunité d'une dérivation de la circulation portale.

Contre l'hyperammoniémie, qui serait responsable du coma hépatique, nous rappelons l'utilité de l'arginine, de l'acide glutami-

que et des antibiotiques.

Enfin nous insistons particulièrement sur :

- l'importance des mesures hygiéno-diététiques - régime pauvre en sodium avec apport protidique convenable - aussi bien lors des poussées que durant les périodes d'accalmie,
- la suppression absolue de toute boisson alcoolisée.

Et c'est là peut-être quitter le plan strict de la thérapeutique pour aborder le problème de la prophylaxie, certes, problème difficile, ô combien délicat, mais fondamental qui consiste à réduire la consommation alcoolique moyenne de la population. Ainsi, pourrions-nous émettre l'espoir d'assister un jour à la régression des cirrhoses du foie.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - ALBOT G. et POILLEUX
Le foie et la veine porte.
Masson et Cie, éditeurs.
- 2 - BENHAMOU J.P., HARTMANN L. et FAUVERT R.
Le coma hépatique transitoire.
Presse Méd. 63, 71 - 1951, 1955.
- 3 - BERTHIET J.
L'arginine en pratique quotidienne,
quatre ans de recul.
Sem. Hôp. Paris. La Sem. Thérapeuti-
que 36 A. 5 pp. 461-462, 1960.
- 4 - BOQUIER et PERRIN
L'alcoolisme.
Synth. Cliniques, décembre 1960.
- 5 - CACHERA R.
Traitement des cirrhoses.
In : Nouveau traité de maladies du
foie. Flammarion, éditeur.
- 6 - CACHIN M.
Les indications chirurgicales dans
les cirrhoses.
Traitement du coma hépatique.
La Clinique, 555 pp. 13-20, 1961.
- 7 - CONSIGNY P.
Les hémorragies digestives des cir-

rhologiques.

Thèse Toulouse 1961, Imprimerie du
Sud-Ouest.

- 8 - DARNIS F. et DUBRISAY J.
Etats cliniques et thérapeutiques
actuels des cirrhoses du foie.
Concours Méd. 23. XII. 1961.
- 9 - DECOURT J., MORNET J., FERRANDOU et
JERZAGUET R.
Guérison d'un coma hépatique : ac-
tion décisive du glutamate de magné-
sium.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
70, pp. 850-857, 1954.
- 10 - FAUVERT R.
Comas hépatiques curables.
Presse Méd. 66, 79, 1775-1777, 1958.
- 11 - GENNES L. (de et coll.)
La delta-cortisone dans le traite-
ment des cirrhoses ascitiques.
La Presse Méd. 17 avril 1957.
- 12 - JUSTIN-BESANÇON L., LAROCHE C.,
NENNA A., ETIENNE J.P. et LEBORGNE P.
Hyperazotémie transitoire au décours
d'une cure de spirolactone chez un
cirrhotique.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1960, 30, 31, 1225.
- 13 - LEGER L., ALBOT G. et ARVAY N.
La phlébographie portale dans l'ex-
ploration des affections hépato-
spléniques.
Presse Méd. 59, pp. 1230-1232,
1951.

- 14 - LEGER L., DETRIE P. et Melle GUYET
Hémorragies et varices oesophagiennes
et gastriques.
Arch. Mal. App. Dig. II pp. 1304,
1959.
- 15 - LEMAIRE A. et HOUSSET E.
Exploration de la circulation portale.
In : Le foie et la veine porte, ouvr.
cité.
- 16 - MARIE J., LEVEQUE B. et QUICHAUD H.
Coma hépatique au cours d'une hépati-
te épidémique chez un enfant de 8 ans.
Sem. des Hôp. Paris, 42, 43, 89.
pp. 2312 - p.413-2317 p. 417, 1960.
- 17 - MARION P.
Traitement chirurgical palliatif de
l'hypertension portale des blocs
intra-hépatiques.
Revue du Praticien, janvier 1961.
- 18 - NEZELOF C.
Les renseignements fournis par l'exa-
men histologique des ponctions-biop-
sies du foie.
In : Le foie et la veine porte,
ouvr. cité.
- 19 - PAGNIEZ
Le traitement des cirrhoses.
Feuillets du Praticien, novembre 1961.
- 20 - PEQUIGNOT G.
Diététique des cirrhoses alcooliques
du foie et des maladies chirurgicales
des voies biliaires.
Journ. Méd. Françaises, mai 1958.

- 21 - PERON N.
Le traitement des cirrhhoses alcooliques graves par l'extrait de foie lyophilisé.
Gaz. Méd. France, 10 juin 1959.
- 22 - PERRAULT M. et MODAI J.
Les spirolactones.
Revue du Praticien, décembre 1961.
- 23 - ROBERTI A., TRAVERSO H. et VIGUIE R.
Action d'un nouveau diurétique : le Triamtérène dans le traitement des cirrhhoses ascitiques.
Arch. Mal. app. Dig. 1963, 52, 10, 971.
- 24 - SCHOTT B.
Evolution, complications et pronostic de l'hypertension portale.
Revue du Praticien, 11 janvier 1961.
- 25 - STAHL H., BOCKEL R. et IMLER M.
L'ammoniémie artérielle dans le diagnostic des hémorragies digestives.
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. III, 593, 598, 1959.
- 26 - THUILLIER T.
Principes actifs de la glande hépatique intérêt général de l'hépatothérapie.
Praxis, 31, pp. 676-681, 1957.
- 27 - VACHON A., LEHMAN M., GRANDMOTTET P., ROBERT J.
Le traitement du coma hépatique par l'acide glutamique.
Lyon Médical, 5 pp. 97-103, 1959.

- 28 - VESIN P.
Le traitement des cirrhoses ascitiques
éthyliques par la delta-cortisone.
Etude clinique et biologique.
Arch. Mal. App. Dig. 1959, 12, 1497.
- 29 - VESIN P., BLANDIN O., JULIEN C.,
GIBOUDEAU J., RENAULT H. et CATTAN R.
Traitement des oedèmes réfractaires
par les spirolactones.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1959, 75, 826.
- 30 - VESIN P., GIBOUDEAU J., RENAULT H.
et CATTAN R.
Traitement de 30 cas de cirrhose
ascitique par la spirolactone.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1960, 76, 997.
- 31 - VESIN P., GIBOUDEAU J., RENAULT H.
et CATTAN R.
Le syndrome "élévation de la kaliémie-
azotémie-oligurie" dans les cirrhoses
ascitiques. Mécanisme et conséquences
thérapeutiques. Echecs des spirolac-
tones.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1960,
76, 1013.
- 32 - VESIN P., GIBOUDEAU J., RENAULT H. et
CATTAN R.
Spirolactones et oedèmes. Nouvelles
études thérapeutiques et biologiques.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1961, 5, 522.
- 33 - VESIN P., RUEFF B., HIRSCH-MARIE H.
et CATTAN R.
Insuffisance rénale fonctionnelle des

cirrhoses ascitiques.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1962, 10, 787.

- 34 - VESIN P., RUEFF B., HIRSCH-MARIE H.
et CATTAN R.

Un diurétique d'un type nouveau :
le Triamtérène. Résultats dans les
oedèmes cirrhotiques et néoplasiques.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1963, 1, 47.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

